

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1965 — N° 8

SYPHILIS CONGÉNITALE AVEC MACROGLOBULINÉMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 JANVIER 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

RACLE Paul

Né le 18 Mars 1931 à SÉZANNE (Marne)



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1965 — N° 8

SYPHILIS CONGÉNITALE AVEC MACROGLOBULINÉMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 JANVIER 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

RACLE Paul

Né le 18 Mars 1931 à SÉZANNE (Marne)



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires : M.J. LEPINE - Membre de l'Institut
M.H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M.J.F. CIER

Assesseurs : M.M. LEVRAT
M.L. REVOL

Professeurs honoraires

MM. GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE,
MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET,
POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène Mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie

II

PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X....	Clinique des maladies infectieuses
X....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X....	Clinique gynécologique
X....	Thérapeutique

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

Maîtres de conférences - Agrégés titulaires

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

IV

Maîtres de conférences - Agrégés stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNAUD	Bactériologie

Agrégés en exercice

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine générale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. Le Professeur M. JEUNE

Assesseeurs : MM. Le Professeur Agrégé LARBRE
Le Professeur Agrégé FRANCOIS
le Professeur Agrégé GERMAIN

A mes Parents,

En témoignage de ma profonde affection
et de ma reconnaissance pour le soutien
qu'ils m'ont apporté tout au long de mes
études médicales.

A ma Grand Mère

A mes Frères

A mes Belles Soeurs

A toute ma Famille

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur JEUNE

Au cours de deux semestres
d'Internat passés dans son Service,
nous avons pu apprécier son ardeur
au travail, l'étendue de ses con-
naissances et son esprit méthodique.

Il a bien voulu nous faire
l'honneur de présider notre jury de
thèse. Nous lui sommes très recon-
naissant de l'intérêt qu'il nous
porte.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueux dévouement.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS

Nous connaissons déjà son enthousiasme
son dynamisme et sa gentillesse.

Nous lui devons le sujet de cette thèse.
Nous le remercions de la confiance qu'il
nous a accordée.

Il nous fait l'honneur de nous accepter
comme élève, nous envisageons avec joie de
travailler à ses côtés, nous espérons pouvoir
tenir son rythme de travail.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance
et de notre profonde admiration.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Nous avons été conquis par son érudition
médicale, la clarté de son raisonnement, son
dévouement auprès des malades.

Nous sommes heureux de le compter parmi
nos juges et nous lui exprimons notre res-
pectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé GERMAIN

Malgré de multiples occupations, il a accepté avec beaucoup de gentillesse, de diriger mes pas au cours de la rédaction de ce travail. Nous avons pu ainsi largement profiter de ses connaissances, de son expérience et de ses méthodes rigoureuses de travail.

Nous lui en sommes très reconnaissant, qu'il soit assuré de notre admiration et de notre dévouement.

A mes Conférenciers d'Externat et d'Internat

Messieurs les Docteurs

MEGARD, TERMET, CHASSARD, PASQUIER,
BOULLIER, CHABAL

A mes Amis d'enfance

Les Docteurs D. BRUCHON et J. MOTIN

A l'Equipage de la "Galère"

A mes Camarades de l'Internat
et en particulier

José BERNEX

Bruno MOULINIER

Georges FISCHER

INTRODUCTION

L'entrée de la Pénicilline dans la thérapeutique de la syphilis avait permis au début d'imaginer, que l'on détenait un moyen efficace d'éviction de cette maladie. Malheureusement il n'en fut rien et même depuis quelques années, nous assistons en France et dans d'autres pays à une recrudescence de cette affection chez les adultes; ceci a comme conséquence une augmentation du nombre des syphilis congénitales que les pédiatres ont l'occasion d'observer dans leurs services.

Si le tableau clinique de cette syphilis congénitale paraît bien connu depuis longtemps, il est cependant vrai que le perfectionnement de nouvelles techniques de laboratoire, en particulier l'électrophorèse, a permis d'isoler des formes cliniques rares avec des caractéristiques biologiques très particulières.

C'est FANCONI, qui le premier en 1941 et en 1946 publia 5 observations de nouveaux-nés syphilitiques chez qui le tableau clinique était dominé par une importante hépatomégalie, une diathèse hémorragique avec thrombopénie, une anémie pseudoleucémique avec présence de précipités protéiques visibles au microscope sur les étalements de sang, une hypoprotéïnémie avec hypergammaglobulinémie. Ces 5 enfants moururent rapidement en quelques heures à quelques jours. A l'occasion du dernier cas, FANCONI tenta de donner une interprétation pathogénique en invoquant une modification, non pas quantitative mais qualitative du fibrinogène incapable de former un réseau de fibrine, d'où la dénomination de " Fibrinasthénie " qu'il pro -

posa de donner à cette forme particulière de syphilis congénitale.

Depuis lors, 12 autres observations analogues à celles de FRANCONI furent publiées par des auteurs Allemands, Suisses et Italiens, qui précisèrent les caractères biologiques de cette affection ainsi que sa pathogénie, et permirent de reconsidérer le pronostic obligatoirement fatal selon FRANCONI.

A propos d'un nouveau cas que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du Professeur Agrégé FRANÇOIS et dont l'évolution a été favorable, nous avons voulu faire une étude générale de cette question.

ooOoo

OBSERVATIONS

Observation du Service de Pédiatrie (Professeur Agrégé FRANÇOIS) - Hopital Edouard Herriot - Lyon

L'enfant L... Richard (n° FR 1347) est né le 28 Mars 1964; grossesse et accouchement normaux, poids à la naissance : 3.300 gr.

Il est admis dans le service le 25 Mai 1964 à l'âge de deux mois, pour une température subfébrile évoluant depuis 6 jours en rapport avec une rhinopharyngite, mais le médecin traitant a eu l'attention attirée par une pâleur avec hépato- et splénomégalie.

A l'entrée, l'anamnèse familial et personnel est négatif. Poids : 4.840 gr, température : 37², l'état de l'enfant est très inquiétant. On note : un ictère modéré, mais une pâleur extrême des muqueuses; l'abdomen est distendu, l'ombilic est déplié, et à la palpation le foie de consistance très dure dépasse le rebord costal de plus d'un travers de main, la rate également hypertrophiée atteint le travers de l'ombilic. Sur les téguments, il existe un purpura diffus et de nombreuses ecchymoses, mais il n'y a pas d'hémorragies des muqueuses.

Dans les urines : pas de sucre mais un peu d'albumine 0,12 gr par litre et au compte d'Addis de nombreuses hématies 58.000 par minute, leucocytes: 460 par minute.

Les radiographies du squelette ne montrent pas de lésion d'ostéochondrite.

L'examen hématologique confirme l'existence d'une anémie pseudoleucémique : G.R. 1.780.000; Hb 6,5 gr %; G.B. 35.200 : polynucléaires neutrophiles 22%; lymphocytes : 56%; moyens mononucléaires : 5%; monocytes : 12% dont 2 à 3% d'aspect jeune et suspect; myélocytes : 3%; plasmocytes 2%. Plaquettes : 32.000.

Par ailleurs, on est frappé par la présence sur les frottis de sang et de moelle de très nombreuses gouttelettes " protéiques " colorées en violet clair, de taille variable, d'aspect cocciforme ou bacilliforme évoquant les aspects décrits par FANCONI dans ses cas de fibrinosthénie et faisant suspecter une syphilis congénitale.

La confirmation de ce diagnostic est rapidement apportée par les tests sérologiques très positifs d'une part chez l'enfant : B.W. ++; Kahn ++++; VDRL ++++; Test de Nelson immobilisation spécifique 100 %; d'autre part chez sa mère : B.W. ++; Kahn ++++; VDRL ++++; Test de Nelson immobilisation spécifique 100 %.

Le bilan de l'hémolyse est normal, hormis une discrète augmentation de la résistance globulaire osmotique (hémolyse terminale surtout) en rapport avec la présence de bilirubine conjuguée : 3,3 mg % ml.

Le premier bilan de coagulation pratiqué le 1er Juin révèle une hypoprothrombinémie majeure indosable, une hypofibrinémie à 1 gr %/oo, une activité fibrinolytique augmentée et une hypocoagulabilité au thromboélastogramme. Le test d'activité plaquettaire du serum est normal, de même que le dosage du facteur antihémophilique A 140 %. Les dosages différentiels du complexe prothrombinique montrèrent un déficit en Proconvertine-Stuart et en Proaccélérine.

L'électrophorèse sanguine donna les résultats suivants : protéine 37 gr %; albumine 38 %; Alpha 1 9,5 %; Alpha 2 12 %; Beta 8,5 %; gamma 32 %; donc hypoprotéïnémie, diminution de l'albumine, augmentation globale des globulines portant principalement sur les Alpha2 et les Gamma.

L'examen immuno-électrophorétique du sérum montra une considérable élévation de toutes les immuno-globulines principalement Beta 2 M et Gamma globulines. L'Alpha 2 M est légèrement augmentée proportionnellement, de même que l'Alpha 1 principale. Sur l'électrophorèse en gel d'amidon, les Beta 2M sont élevées, mais avec les autres immuno-globulines.

L' ultra-centrifugation n'a pu être réalisée.

Evolution

Dès l'entrée, l'enfant reçoit une transfusion de 150 cc de sang iso-groupe, qui est bien tolérée. Et sans attendre la confirmation biologique du diagnostic, on commence un traitement avec de la Pénicilline à doses croissantes (dose initiale 100 unités) associé à la Prédnisone (un peu plus de 2 mg/kg)remplacée dès le troisième jour par de la Beta-Méthazone.

Au deuxième jour, la numération révèle : G.R. 2.830.000 ; Hb 10,2 gr % ; Plaquettes 36.000. Dès le troisième jour, les précipités protéiques ont disparu sur les étalements sanguins. Les jours suivants, malgré l'absence d'hémorragie extériorisée, l'anémie s'aggrave à nouveau (1/6/64) G.R. 1.850.000 ; Hb 7,2 gr % . De nouvelles transfusions doivent être entreprises et sur le vu des résultats des bilans de coagulation, on y associe de la vitamine K et la fraction P.S.B. (préparée par le Centre National de Trans-

fusion Sanguine) deux perfusions de 20 ml à 8 jours d'intervalle.

Au bout d'une dizaine de jours, l'état de l'enfant s'est très nettement amélioré : l'ictère a rétrocedé, la diarrhée hémorragique a disparu, le foie a nettement diminué de volume, mais la rate reste volumineuse. Dans les urines, albumine et hématies ont disparu. L'anémie met trois semaines pour se corriger.

Le traitement Pénicilliné est poursuivi pendant un mois, la dose totale atteint 13.600.000 unités. Il est relayé par l'Extencilline 600.000 unités tous les 8 jours. L'enfant quitte le service le 17 Juillet pour l'Hopital de Giens (Service du Docteur Gilly); du point de vue clinique persiste seulement une hépatomégalie, l'électrophorèse sur papier et l'immuno-électrophorèse se sont normalisées, mais par contre la Sérologie reste très positive, il en est de même à un contrôle fait en Novembre 1964, soit 6 mois après le début de la maladie.

Obs. 1 - FANCONI

Nourrisson de 1 mois qui présenta brutalement une épistaxis importante, un ictère et un ballonnement abdominal. Pas d'affection syphilitique connue chez la mère, mais B.W. + L'examen révéla, outre une atteinte sévère de l'état général, une pâleur intense, un ictère foncé, des oédèmes des membres inférieurs et de l'abdomen, une circulation collatérale très développée au niveau de l'abdomen et à la palpation un foie dur descendant jusqu'à l'hypogastre et une rate atteignant le travers de l'ombilic.

A l'examen hématologique, anémie pseudoleucémique avec G.R. 1.660.000 ; G.B. 23.000. Sur les étalements de sang, il est noté la présence entre les cellules de formations rondes, ressemblant à des gouttelettes graisseuses sur les lames non colorées, à des plaquettes sur les lames colorées au May-Grünwald-Giemsa où elles prennent une teinte bleu-violet. Même aspect sur les étalements médullaires.

Sur les radiographies du squelette, lésions typiques d'ostéochondrite syphilitique.

T.C. 8 min. ; Temps de Prothrombine 17 sec. au 2ème jour, 22 sec. au 5ème jour; Fibrinogène 0,35 gr % ; Protéines 45 gr par litre.

La Sérologie syphilitique est positive chez l'enfant et chez sa mère.

L'enfant est traité par transfusion sanguine. Malgré cela les épistaxis persistent. Décès au 9ème jour de l'hospitalisation.

Obs. 2 - 3 - 4 - 5 - FANCONI

Ces 4 Observations ont été relevées chez des nourrissons porteurs d'une syphilis congénitale, au cours du premier trimestre de la vie.

Du point de vue clinique, elles se caractérisent par des oédèmes avec parfois ascite, une diathèse hémorragique discrète, une importante hépatosplénomégalie, une anémie pseudoleucémique avec réaction myéloïde et érythroblastique, une thrombopénie d'intensité variable chiffrée de 14.000 à 116.000. Il était noté un temps de coagulation souvent augmenté, un taux de Prothrombine le plus souvent normal, sinon rapidement corrigé par la vitamine K, un Fibrinogène augmenté, une rétraction du caillot diminuée ou absente et une V.S. très accélérée.

Dans les quatre cas sont observés sur les étalements de sang des précipités protéiques sous forme de point, puis de cercle ou de réseau.

Dans le 5ème cas, l'électrophorèse sanguine mit en évidence une hypoprotéïnémie majeure, un pourcentage très augmentée du Fibrinogène à 9 % et des Gamma-globulines à 28,8 %.

Dans les observations 2-3 et 4 on assista à un décès rapide en quelques jours. Le 5ème cas fut traité par de la Pénicilline 20.000 unités par jour et des transfusions sanguines. Amélioration nette mais transitoire de l'état de l'enfant. Rechute rapide avec ictère grave, et au bout de 2 semaines, réapparition d'hémorragies graves buccales et intestinales alors que le temps de coagulation et le taux de protéines sanguines s'étaient normalisés et que la thrombopénie persistait. Exitus.

L'autopsie révéla dans tous les cas des lésions diffuses de syphilis et surtout un foie " dur comme de la pierre " avec des lésions de cirrhose débutante.

Obs. 6 - BUNGSTEDT

Nourrisson de 7 semaines, qui depuis 15 jours présente une pâleur intense et des vomissements en jet après chaque prise alimentaire. Pas d'affection syphilitique connue chez les parents. Au moment de l'hospitalisation l'état général est très altéré avec grande hypotrophie, collapsus avec extrémités froides, abdomen très météorisé avec une énorme hépatosplénomégalie, la rate descendant jusque dans le petit bassin, quelques tâches purpuriques autour de l'ombilic, par lequel s'écoule de grandes quantités d'un liquide serohématique.

L'examen hématologique mit en évidence une anémie

pseudoleucémique avec G.R. 1.250.000; G.B. 51.700 avec augmentation des cellules lymphoïdes et monocytaires; une thrombopénie à 7.500.

Sur toutes les lames de sang ainsi que sur les étalements médullaires, est notée la présence de précipitations très nombreuses ressemblant à des grains de blé ou à des réseaux.

T.S. 10 min. ; T.C. 7 min. ; Temps de prothrombine 35 sec. ; V.S. très accélérée à 86 %.

La Sérologie syphilitique est très positive.

Un traitement avec 100.000 unités de Pénicilline est mis en oeuvre, mais l'enfant décède dans les heures qui suivent son admission.

Autopsie : syphilis avec atteinte de presque tous les organes et du tissu osseux. Foie " dur comme de la pierre ".

Obs. 7 - BUNGSTEDT

Jumeau de 7 semaines chez qui un examen clinique dans les premiers jours de la vie s'est révélé négatif. Les deux jumeaux présentèrent de façon brutale un ballonnement abdominal en rapport avec une importante hépatosplénomégalie et une anémie intense. L'un des enfants mourut rapidement dans un tableau d'hémorragies cutanées et de purpura généralisé. L'autre est hospitalisé dans un état lamentable avec une pâleur cireuse, un énorme ballonnement abdominal avec circulation collatérale très développée, un foie au bord inférieur dur et tranchant débordant de 10 cm, une rate hypertrophiée. Oedèmes généralisés et exanthème maculopapuleux du visage. Ecchymoses sur les lombes, hématome sur le genou gauche.

L'examen hématologique révéla une anémie à 1.800.000 une leucocytose à 20.100 avec augmentation importante des cellules monocytaires (24 %), une thrombopénie à 18.300. Sur tous les frottis sanguins, il existait des précipitations denses colorées en bleu foncé, en forme de grains de blé ou de réseau.

V.S. 86 %. Electrophorèse sanguine : Protéines 41,5 gr %; albumine 32,3 % ; fibrinogène normal; gammaglobulines 21,5 %.

T.C. 11 min 45 ; T.S. plus de 10 min. ; Temps de Prothrombine 28 sec. allongement dû à une diminution de la Prothrombine vraie.

L'enfant reçut un traitement de Pénicilline per os 50.000 unités par jour avec un total de 7.500.000 unités sans

réaction d'Herxheimer et de petites transfusions de sang qui donnèrent lieu à de graves états de collapsus. Après un délai de 10 jours, les modifications sanguines se corrigèrent, les précipités protéiques devinrent plus réguliers et plus ténus en forme de gouttelettes huileuses et disparurent au bout de 10 jours de traitement.

Ensuite l'état de l'enfant s'améliora à vue d'oeil. Il quitta le service au bout de deux mois et demi d'hospitalisation avec un foie diminué de moitié par rapport à sa taille mesurée à l'entrée, un examen hématologique normal et une Sérologie négative.

Obs. 8 - WILLI

Nourrisson de 8 semaines, qui depuis l'âge de 5 semaines présentait un coryza et un pemphigus palmo-plantaire. Il est hospitalisé pour pâleur et perte de connaissance. La mère nie toute affection vénérienne mais a cependant un B.W.+

L'examen à l'entrée note un état général alarmant avec pâleur, adynamie, hypothermie, cyanose et oédèmes des extrémités, en outre des syphilides diffuses des rhagades aux lèvres et aux mains, un écoulement par le nez et la bouche d'une sécrétion jaunâtre, mais pas d'hémorragie.

L'examen hématologique révèle une anémie à 3.000.000 G.B. 80.000 avec une élévation importante des polynucléaires et des monocytes; Plaquettes 110.000. Sur les frottis sanguins, on note d'innombrables précipités en forme de poire, de ballon ou d'haltère, colorés en violet au May-Grünwald.

Lacet négatif; T.S. 6 min ; T.C. initial 7 min., terminal 11 min.; complexe Prothrombinique 30%; Prothrombine 15%; Facteur VII 8% ; V.S. 26 mm après 10 min.

Sérologie positive

L'électrophorèse sur papier révéla une diminution importante des Protéines totales et une augmentation majeure des Gamma-globulines. L'ultracentrifugation mit en évidence la présence d'une Macroglobuline représentant 14% des Protéines totales et ayant une constante de Sédimentation de 20 unités Svedberg, soit un poids moléculaire de 1.000.000 environ.

L'enfant fut traité par plasma et bismuth. L'anémie s'aggrava : G.R. 2.000.000; G.B. 40.000; Plaquettes 73.000. Les précipités protéiques devinrent plus fins et moins nombreux. L'état de l'enfant semblait cependant s'améliorer, quand au 3 ème jour, il décéda brutalement à la fin d'une injection de plasma.

L'autopsie confirma la Syphilis congénitale.

Obs. 9 - KOCH

Nourrisson de 6 semaines dont le père et la mère ont eu une Syphilis traitée. Quatre jours avant l'hospitalisation, apparition d'un coryza, puis d'une épistaxis peu importante. Mais dans les jours suivants, les épistaxis se renouvellent deviennent très abondantes, en même temps que la mère note l'apparition d'un meloena.

A l'entrée, l'enfant est dans un état très grave : pâleur intense, ictère léger. L'examen révèle une épistaxis permanente de sang rouge pâle, mais pas d'hémorragie de la peau et des autres muqueuses, des oédèmes des membres inférieurs et des lombes, un pemphigus palmo-plantaire, un ballonnement abdominal avec un foie et une rate débordant de 2 travers de doigt.

L'examen hématologique montra une anémie grave avec G.R. 1.440.000; Hb 3,5 gr ; G.B. 5.400 ; Plaquettes 80.000. Sur les étalements sanguins et médullaires, présence d'innombrables précipités protéiques colorés en rouge violet par le Pappenheim d'une taille de 1 - 5 à 20 microns.

La Bilirubine totale est à 3,5 mg % à prédominance indirecte. Les Protéines sériques sont normales à 50 gr/l. La V.S. est à 120 mm.

L'électrophorèse sur papier révéla une diminution modérée de l'albumine à 49,6 % surtout une forte augmentation des Gamma-globulines à 27,3 %.

L'ultracentrifugation mit en évidence une Macroglobuline représentant 12,4 % des Protéines totales et ayant une constante de sédimentation de 16,4.

Le bilan de coagulation donna les résultats suivants T.S. de plus de 10 min.; T.C. plus de 15 min ; Lacet positif; Fibrinogène 0,38 gr %; Prothrombine et Facteur VII indosables; Test de Biggs et Douglas plasmatique et sérique perturbé.

L'enfant fut traité par l'ACC 76, Vitamine K et petites transfusions. Malgré cela, les jours suivants, épistaxis, hémorragies intestinales et hématuries persistent. Il décède le 3ème jour du traitement, 3 heures après une transfusion dans un tableau d'hyperthermie et de collapsus avec hémorragies profuses.

Autopsie : foie " dur comme de la pierre ". Grosse rate.

Obs. 10 - SANSONE et PIGA

Nourrisson de 50 jours qui depuis une quinzaine de jours présente de la température, un écoulement nasal muco-

sanglant, et depuis quelques jours un énorme furoncle de la cuisse. L'anamnèse familiale est négative mais le B.W. est positif chez la mère.

A l'entrée, l'état général est très grave avec hypothermie, pâleur intense. L'examen note des tâches de couleur café au lait sur les membres, des ecchymoses et des pétéchies prédominant sur l'abdomen. Pas d'œdème. La rate atteint le niveau de l'ombilic; le foie dépasse l'ombilic d'un travers de doigt.

L'examen hématologique confirme l'anémie sévère : G.R. 900.000; Hb 30; G.B. 40.000 avec prédominance lymphomonocytaire, certains des lymphocytes ont un aspect atypique par leur caractère jeune et leur hyperbasophilie. Les monocytes sont de grandes tailles remplis de vacuoles. Plaquettes 28.000. Sur les étalements sanguins, présence de petits précipités colorés en rouge.

Bilirubine totale 0,9 mg% ; V.S. très élevée; Protéïnémie à 41 gr %/100.

L'électrophorèse sur papier donne une diminution de l'albumine à 34,3 % et surtout une forte augmentation des gamma-globulines à 35 %. L'ultracentrifugation ne fut pas pratiquée.

T.C. très allongé, Lacet positif, la rétraction du caillot est absente.

Les radiographies du squelette sont négatives.

L'enfant s'aggrave rapidement et décède en quelques heures. Ce n'est qu'après le décès que le résultat très positif de la Sérologie est connu.

Obs. 11 - OEHME

Nourrisson de 10 jours qui depuis 24 heures présente un meloena. Pas d'affection syphilitique connue chez les parents.

A l'entrée, état de collapsus grave avec pouls non perçu, hypotonie, pâleur intense. L'examen révèle un foie débordant de 2 travers de doigt, une rate dont le pôle inférieur est palpable.

A l'hémogramme G.R. 2.600.000; Hb 9,8 gr%; G.B. 13.500 avec lymphocytes et monocytes atypiques; Plaquettes 47.000. Pas de précipités protéiques sur les étalements de sang.

T.S. 2 min; T.C. 8,5 min; Bilirubine 9,5 mg %; V.S. 50 mm; Protéines 56 gr % après transfusion.

L'électrophorèse sur papier révéla une diminution de l'Albumine et une forte augmentation des Gamma-globulines. A l'Ultracentrifugation présence d'une Macroglobuline au taux de 8% ayant une constante de Sédimentation de 17,2.

Le bilan de coagulation après transfusion montra une Prothrombine à 65% et un déficit en Facteur IX et X.

Sérologie positive.

L'enfant est traité d'emblée par transfusions de sang, perfusions de serum glucosé avec vitamine K et vitamine C, l'état général de l'enfant se rétablit rapidement. Secondairement fut entrepris un traitement avec Pénicilline et transfusions à la demande, qui furent bien supportées. Malgré cela le foie et la rate continuèrent à augmenter de volume. Dans les jours suivants l'enfant présenta une gastroentérite sévère et ce n'est que petit à petit que la courbe de poids redevint ascendante.

Quatre semaines après l'admission, une nouvelle ultracentrifugation révéla la présence de la même Macroglobuline trouvée à l'entrée mais son taux était tombé à 5%; et à l'âge de trois mois ce taux était encore à 4%. Pourtant, à ce moment là le bilan de coagulation était devenu normal.

L'enfant quitta le service à l'âge de 5 mois 1/2.

Obs. 12- FELKEL

Nourrisson de 12 semaines présentant un état général grave avec oédèmes, coryza, exanthème, diathèse hémorragique discrète, gros ballonnement abdominal avec un énorme foie et une énorme rate.

Pas de Syphilis connue chez la mère mais sérologie positive. L'examen hématologique montra une anémie : G.R. 2.060.000; Hb 45; Thrombopénie 20.900. Précipités protéïques sur les étalements sanguins. Protéines sanguines normales.

A l'électrophorèse sur papier, diminution de l'Albumine à 26,6% et augmentation des Gamma à 40,4%. A l'ultracentrifugation, présence d'une Macroglobuline au taux de 7,2 %.

Atteinte osseuse sur les radiographies.

Sérologie très positive.

L'évolution fut favorable.

Obs. 13- FELKEL

Nourrisson de quatre semaines présentant une atteinte sévère de l'état général avec oédèmes, coryza, exanthème, diathèse hémorragique discrète, gros ballonnement abdominal

avec une énorme hépatosplénomégalie.

Pas de Syphilis connue chez la mère mais sérologie positive.

A l'hémogramme G.R. 2.570.000; Hb 57; Plaquettes : 28.500. Présence de précipités protéiques sur les frottis sanguins. Protéines sanguines normales.

L'électrophorèse sur papier est normale. L'immuno-électrophorèse Alpha 2 Macroglobuline fortement augmentée.

A l'Ultracentrifugation Macroglobuline au taux de 19,6 % identifiée à une Alpha 2 Macroglobuline.

T.S. 14 min 25; diminution de la Prothrombine et des Facteurs V, VII, IX, X.

Pas d'atteinte osseuse nette.

Sérologie positive.

Evolution favorable.

Obs. 14- FELKEL

Nourrisson de quatre semaines dont l'état général est relativement conservé et qui présente un foie et une rate modérément hypertrophiés sans oedèmes et sans hémorragies.

Pas d'affection vénérienne connue chez la mère mais Sérologie positive.

A l'hémogramme G.R. 1.860.000; Hb 36; Plaquettes : 36.400. Pas de précipités protéiques sur les étalements sanguins.

Taux normal de Protéines plasmatiques.

A l'électrophorèse sur papier Albumine 37,7 %; Gamma-globulines 30,8 %.

A l'immunoélectrophorèse forte augmentation de l'Alpha 2 Macroglobuline.

L'ultracentrifugation confirme la présence d'une Macroglobuline au taux de 7,2 % identifiée à une Alpha 2 Macroglobuline.

T.S. 4 min 40; T.C. 11 min 55.

Grosses lésions osseuses sur les radiographies du squelette.

Sérologie très positive.

L'évolution fut favorable.

Obs. 15- FELKEL

Nourrisson de 8 semaines dont l'état général est modérément atteint qui présente une pneumonie avec coryza, exanthème, diathèse hémorragique très discrète, pas d'oédèmes, foie et rate modérément augmentés de volume.

Pas d'affection vénérienne connue chez la mère mais Sérologie positive.

A l'hémogramme G.R. 1.980.000; Hb 44; Plaquettes : 190.000. Pas de précipités protéiques sur les étalements sanguins.

Protéines sanguines normales.

Electrophorèse sur papier Albumine 43,9 %; Gamma-globulines 24,8 %.

A l'immunoélectrophorèse forte augmentation des Alpha 2 Macroglobulines.

Ultracentrifugation Macroglobuline au taux de 6,8% identifiée à une Alpha 2 Macroglobuline.

T.S. 2 min 15; T.C. 10 min.

Pas de lésion osseuse évidente sur les radiographies

Sérologie très positive.

Evolution favorable.

Obs. 16- DE PRA et CERUTTI

Nourrisson de trois mois hospitalisé pour suspicion d'empoisonnement par un collyre administré par voie buccale.

A l'entrée, anamnèse familial négatif. L'examen révélait des oédèmes généralisés prédominant au visage, la rate était palpable, le foie débordait de 2 cm.

Dans les urines, importante protéinurie avec nombreux cylindres.

L'examen hématologique était normal; moelle pauvre. Pas de précipités à plusieurs examens des frottis sanguins.

Hypoprotéinémie 38 gr %/∞ avec inversion du rapport sérine globuline.

A l'électrophorèse très nette augmentation des gamma globulines.

Temps de Prothrombine normal.

Sur les radiographies osseuses il existait une ostéochondrite de l'extrémité supérieure du tibia avec périostite de la diaphyse tibiale du même côté.

Sérologie positive chez les parents et chez l'enfant.

Immunoélectrophorèse augmentation très importante des Beta 2 Macroglobulines.

Ultracentrifugation Macroglobuline au taux de 9,2% avec une constante de Sédimentation de 18 unités Svedberg.

L'enfant fut traité par de la Pénicilline à la dose totale de 18.000.000 d'unités en 3 mois. On assista à une rémission totale de la symptomatologie sauf une Beta 2 M restant à un taux supérieur à la normale. La Sérologie reste toujours positive.

Obs. 17- DE PRA

Nourrisson d'un mois hospitalisé pour un épisode bronchitique.

A l'entrée anamnèse familial négatif. L'examen révélait, outre les signes de bronchite, une discrète hépatosplénomégalie et une adénopathie épitrochléenne.

A l'examen hématologique G.R. 5.290.000; Hb 80; G.B. 22.000 avec prédominance lymphocytaire 64%; quelques lymphocytes sont hyperbasophiles; Plaquettes 170.000. Pas de précipités protéiques sur les frottis sanguins.

Radiographies osseuses négatives.

Sérologie positive chez la mère et chez l'enfant.

Bilan de coagulation normal, fibrinogène 2 gr 50 %/oo

V.S. 20 mm; Protéines sanguines 72 gr/l.

Electrophorèse sur papier Albumine 35% Gamma-globulines 32%.

A l'immunoélectrophorèse augmentation des Macroglobulines, spécialement de l'Alpha 2 Macroglobuline.

L'enfant est traité avec des doses élevées de Pénicilline, plus de 100.000 unités /kg/jour. On obtient rapidement la disparition de tous les signes cliniques et biologiques, en particulier la négativation du B.W.

N°	Auteurs	Date du	Diathèse:	Thrombo-	Précipités:	Macro-	Décès
:	:	diagnostic:	hémorra-	pénie.	protéiques:	globuline:	:
:	:	:	gique.	:	:	:	:
1	Fanconi	1 mois	+	+	+	non recherchée	+
2	Fanconi	1 ^{er} trimes- tre de la vie	+	+	+	"	+
3	Fanconi	"	+	+	+	"	+
4	Fanconi	"	+	+	+	"	+
5	Fanconi	"	+	+	+	"	+
6	Bungstedt	7 semaines	+	+	+	"	+
7	Bungstedt	7 semaines	+	+	+	"	:
8	Willi	5 semaines	0	+	+	+	+
9	Koch	6 semaines	+	+	+	+	+
10	Sensone	7 semaines	+	+	+	non recherchée	+
11	Oehme	1 semaine	+	+	0	+	:
12	Felkel	12 semaines	+	+	+	+	:
13	Felkel	4 semaines	+	+	+	+	:
14	Felkel	4 semaines	0	+	0	+	:
15	Felkel	8 semaines	+	0	0	+	:
16	De Pra	3 mois	0	0	0	+	:
17	De Pra	1 mois	0	0	0	+	:
18	François	2 mois	+	+	+	+	:
TOTAL			14	15	13	10	9

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique de la Syphilis congénitale précoce est bien connu depuis longtemps. A coté des signes cutanés et osseux, la symptomatologie est dominée par l'existence d'un gros foie lié à l'hépatite syphilitique pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique avec ictère grave et syndrome hémorragique, et d'une grosse rate. L'atteinte des organes hématopoiétiques se traduit le plus souvent par une anémie modérée associée à une leucocytose avec mononucléose.

En fait la Syphilis congénitale précoce se présente sous des aspects cliniques très variés qui sont fonction de la diffusion et de l'intensité des lésions.

Mais dans la forme clinique qui nous préoccupe, la symptomatologie est très banale comme nous allons le voir.

L'affection commence toujours après une période de latence clinique de un à deux mois avec des extrêmes de 10 jours (Oehme) et de trois mois (de Pra).

Le début se fait de façon aigue ou subaigue par un coryza (trois fois N° 8-9-10), des hémorragies : épistaxis meloena (deux fois N° 1 et 11), une anémie sévère (deux fois N° 6 et 18), une pneumopathie (deux fois N° 15 et 17), un météorisme abdominal (une fois N° 7). Dans huit observations le mode de début n'est pas précisé.

A la période d'état, la scène clinique est dominée par l'hépatomégalie. Le foie est généralement volumineux, pouvant dépasser de 10 cm le rebord costal; il est surtout de consistance très dure évoquant la pierre selon l'expression de FANCONI. La Splénomégalie lui est souvent associée, mais son volume est beaucoup plus variable.

Les autres symptômes sont plus contingents, représentés occasionnellement par des oédèmes et une ascite, surtout par une diathèse hémorragique (14 cas) avec hémorragies cutanées et surtout muqueuses : épistaxis, melœna et hématuries.

Dans notre observation, l'affection débuta à l'âge de deux mois par une anémie intense. L'examen révéla alors outre la pâleur, un météorisme abdominal avec ombilic déplissé, un gros foie, une grosse rate, un purpura diffus et de nombreuses échy-moses sans hémorragies des muqueuses.

L'examen hématologique met en évidence une "anémie pseudoleucémique". Il s'agit le plus souvent d'une anémie sévère, dont l'intensité n'est pas uniquement en rapport avec les hémorragies. Chez notre malade où il n'y avait pas d'hémorragies extériorisées, les globules rouges étaient à l'entrée à 1.780.000.

La leucocytose est élevée autour de 20 à 30.000 allant jusqu'à 80.000 dans un cas (Willi N° 8). Sur la formule leucocytaire, il existe généralement une réaction lymphomonocytaire avec des éléments revêtant souvent un aspect atypique (7 cas) par leur aspect jeune, la présence de vacuoles et parfois une hyperbasophilie.

La thrombopénie est presque constante (15 cas) elle manquait dans les cas N° 15-16 et 17. Elle est souvent

majeure entraînant alors un purpura.

Dans tous les cas, la réaction de Bordet-Wassermann et les autres réactions sérologiques se sont révélées très positives chez l'enfant et chez la mère. Mais il faut signaler que dans tous les cas sauf un (Koch N° 9), la syphilis des parents était méconnue ou inavouée et de toutes façons jamais traitée.

ooOoo

LES PRECIPITES PROTEIQUES

Dès sa première observation FANCONI eût l'attention attirée par la présence sur les étalements sanguins et médullaires de précipités particuliers visibles au microscope siégeant entre les hématies et les leucocytes. Il les comparait à des gouttelettes graisseuses sur les lames non colorées, à des coccis ou à des plaquettes sur les lames colorées au May-Grünwald-Giemsa où ils apparaissaient teintés en bleu-violet, parfois entourés d'une mince capsule rose pâle. Ces précipités secondairement se modifiaient prenant l'aspect de réseau englobant les hématies.

FANCONI invoquait à leur origine la précipitation de protéines plasmatiques liée non pas à une diminution quantitative du Fibrinogène mais à une perte de sa valeur fonctionnelle. Selon lui, une partie du Fibrinogène incapable de former un réseau normal de fibrine précipite sous forme de mottes désordonnées. En raison de cette pathogénie, il proposait alors pour cette modification protéique le terme de "Fibrinasthénie". Depuis, cette pathogénie fût combattue par les différents auteurs et la dénomination de Fibrinasthénie ne peut plus être retenue actuellement.

En effet, dès 1950, BUNGSTEDT mettait hors de cause le Fibrinogène dans la formation des précipités protéiques, en démontrant que l'addition d'une thrombine standard au plasma du malade entraînait une normalisation de la coagulation.

Il invoquait à son tour le rôle des Gamma-globulines dont le taux plasmatique est très fortement augmenté chez ces malades.

Ces précipités ont été retrouvés dans 13 des 18 observations. Ils étaient absents dans les cas N° 11-14-15-16 et 17.

Ils se caractérisent par leur densité et leur diffusion sur toute l'étendue de la lame, mais surtout par leurs grandes variations morphologiques. Revêtant par endroits l'aspect de points ou de cercles, ils apparaissent ailleurs sous forme de bâtonnets, de cocci ou de bacilles entourant les hématies.

Cette grande diversité morphologique des précipités protéiques a une grande valeur pour leur identification, permettant de les distinguer aisément des précipités de colorant, des fragments cytoplasmiques, des granulations spécifiques éparses ainsi que des plaquettes.

Leur taille est très variable d'une observation à une autre, elle varie même beaucoup sur les différentes parties d'une même lame de sang. Leur coloration se fait en violet clair par le May-Grünwald-Giemsa.

La présence de ces précipités n'est que transitoire. Dans le cas d'OEHME, ils disparurent après 10 jours de traitement. Dans notre observation, dès le troisième jour, ils n'étaient plus retrouvés sur les lames de sang. Leur existence a une grande valeur diagnostic, car elle permet sous les yeux d'un cytologiste averti d'évoquer d'emblée la nature syphilitique de l'affection avant les résultats de la Sérologie et de prendre ainsi les mesures thérapeutiques adéquates sans délai.

LA MACROGLOBULINEMIE

Dans ses premières observations, FANCONI nota une élévation très importante de la V.S. et dans l'une d'elle une modification manifeste des protéines plasmatiques à l'Electrophorèse sur papier. Celle-ci en effet objectivait une hypoprotéïnémie marquée avec une forte augmentation des Gamma-globulines 28,8 % et du Fibrinogène 9 % aux dépens de l'Albumine qui était abaissée.

BUNGSTEDT retrouva en 1950 dans ses deux observations les modifications protéiques déjà notées par FANCONI, à l'exception de l'élévation du Fibrinogène, qui était à un taux normal.

WILLI confirma ces résultats en 1954 à l'occasion d'une observation personnelle. Et le premier il pût réaliser une Ultracentrifugation du serum de son malade. Celle-ci mit en évidence la présence d'un composé représentant 14 % des protéines totales et ayant une constante de Sédimentation de 20 unités Svedberg. Il pouvait alors conclure qu'il existait dans ce serum une Macroglobuline ayant un poids moléculaire de 1.000.000 environ, et que cette Macroglobuline migrant avec les Gamma-globulines était responsable de l'élévation considérable de ces dernières à l'Electrophorèse sur papier.

Il existe physiologiquement une Macroglobuline dans le serum humain. KOCH en 1959 se basant sur l'Ultracentrifugation du serum de 24 enfants bien portants détermina les taux

physiologiques de la Macroglobulinémie au cours des 12 premiers mois de la vie. Ces taux s'étagent entre un minimum de 2 % et un maximum de 5 % avec une moyenne de 3,5 %. Ce taux moyen est très nettement supérieur à celui trouvé par KOCH chez un lot d'adultes bien portants, où il est seulement de 2 %.

A la suite de ces travaux, les auteurs publiant des observations analogues s'efforcèrent de rechercher dans leurs cas la présence d'une Macroglobuline, et dans les 10 cas où elle fût recherchée, elle pût être mise en évidence.

En 1962 FELKEL publiait quatre nouvelles observations présentant toutes une élévation pathologique d'une Macroglobuline et réussissait dans trois cas à l'identifier à une Alpha 2 Macroglobuline, alors que les Beta 2 Macroglobulines étaient basses ou absentes.

Dans notre observation, il s'agissait d'une élévation considérable de la Beta 2 M, alors que l'Alpha 2 M n'était que légèrement augmentée.

Connaissant la tendance des Macroglobulines à précipiter, WILLI suggérait déjà que les précipités protéiques constatés sur les étalements sanguins et médullaires étaient sous la dépendance de la Macroglobuline.

Cette notion semble actuellement admise par la majorité des auteurs. Et DE PRA pour sa part estime que les précipités protéiques n'apparaissent dans le sang que lorsque la Macroglobuline y atteint un taux suffisamment élevé. En effet, sur les 10 cas où une Macroglobuline a pu être mise en évidence, son dosage n'a pu être réalisé que 8 fois et les taux varient de 19,6 % des protéines totales à 6,8 %. Or parmi ces 8 cas, 5 avaient des précipités protéiques dans le sang et

3 n'en avaient pas. Ces trois cas correspondent justement aux taux de Macroglobuline les plus faibles 8 % (Oehme), 7,2 % et 6,8 % (Felkel).

OEHME pût chez son malade faire des dosages répétés de la Macroglobuline au cours de l'évolution et constata que le taux initialement à 8 %, était encore à 5 % quatre semaines plus tard et à 4 % après deux mois et demi.

. Il faut en outre signaler que la présence d'une Macroglobuline n'est pas obligatoirement l'apanage d'une forme grave de syphilis congénitale. DE PRA en effet a publié en 1963 l'observation d'un nourrisson chez qui la Syphilis ne se traduisait cliniquement que par une hépatosplénomégalie modérée et chez qui l'immunoélectrophorèse faite à titre systématique mit en évidence un taux élevé de Macroglobuline. Ce fait pourrait inciter à rechercher systématiquement la présence d'une Macroglobuline dans toute Syphilis congénitale.

Ainsi cette forme particulière de Syphilis congénitale est caractérisée par l'élévation anormale d'une Macroglobuline dans le serum. Mais cette Macroglobuline semble présenter des propriétés spéciales. En effet elle seule donne lieu aux précipités protéiques dans le sang, comme nous avons pu le vérifier en reprenant les lames de sang de 25 malades atteints de Maladie de Waldenström et un certain nombre de lames de Myélome multiple. En outre de tels précipités n'ont à notre connaissance jamais été décrits dans la Syphilis de l'adulte.

LA DIATHESE HEMORRAGIQUE

La diathèse hémorragique est une manifestation clinique fréquente au cours de cette affection puisqu'elle était présente dans 14 cas sur 18. Elle ne faisait défaut que dans les observations N° 8-14-16 et 17.

Elle revêt une intensité très variable et se manifeste soit par des hémorragies muqueuses : hématomèse, méloena, rarement hématurie, surtout épistaxis, soit par des hémorragies cutanées : ecchymoses et pétéchies.

FANCONI invoquait à son origine une diminution de la solidité du caillot secondaire à la Fibrinasthénie. Depuis lors les bilans de coagulation pratiqués apportèrent des résultats assez discordants.

Les perturbations les plus constantes sont : la thrombopénie (15 fois sauf N° 15-16 et 17), l'augmentation du temps de coagulation (9 fois) et la diminution du taux du complexe prothrombinique (8 fois). De façon beaucoup moins fréquente est noté l'abaissement de la prothrombine vraie (1 fois le N° 7), de la Proconvertine (4 fois N° 8-9-13 et 18), de la Proaccélérine (2 fois N° 13 et 18), du Facteur Stuart (3 fois N° 11-13 et 18), du Fibrinogène (2 fois N° 1 et 18).

Cette divergence entre les différents résultats ne doit pas étonner. Car en raison de l'altération importante de

l'état général, de l'anémie, de la thrombopénie et du danger de transfusion chez ces malades, les différents auteurs ont le plus souvent renoncé à pratiquer les bilans de coagulation en urgence. Ceux-ci n'ont généralement été faits qu'après un délai plus ou moins long et après des traitements coagulants. Personnellement nous ne l'avons pratiqué qu'au sixième jour chez notre malade.

Il semble logique de penser que l'introduction en pratique courante des bilans de coagulation par microméthode chez de tels malades, pourra permettre de se faire une idée plus précise du mécanisme des troubles de la coagulation constatés.

Certains auteurs, en particulier DE PRA, se sont demandés quel était le rôle de la Macroglobuline dans l'apparition de cette diathèse hémorragique. Il semble que l'on ne puisse pas encore tirer de conclusions définitives. Cependant le cas de WILLI N° 8, où la Macroglobuline est à un taux assez élevé pour provoquer la formation de précipités protéiques, mais où il n'y a pas de diathèse hémorragique, semble s'élever contre cette hypothèse.

ooOoo

EVOLUTION

A la suite des travaux de FANCONI, il apparut que l'évolution de cette forme particulière de Syphilis congénitale était fatale. En effet chez ses cinq malades il constata le décès au bout de quelques jours ou quelques semaines. Il admettait que l'exitus était de règle soit de façon précoce par Fibrinasthénie, soit secondairement par anémie et insuffisance hépatique.

Il semble que ce pronostic très péjoratif puisse être révisé en fonction de la statistique des 18 cas déjà publiés. En effet nous ne notons que 9 décès sur 18. Dans les 5 cas de FANCONI, la cause du décès n'est pas précisée mais on peut penser qu'il s'est agi d'exitus par hémorragies récidivantes. Dans les autres cas, deux décès sont survenus au cours d'un collapsus, un après perfusion de plasma, un après transfusion de sang.

Lorsque l'évolution est favorable, les signes cliniques paraissent régresser en une à deux semaines à l'exception de l'hépatomégalie qui demande plusieurs mois pour disparaître complètement. L'anémie demande généralement 3 semaines à un mois pour se corriger, alors que les précipités protéiques disparaissent en quelques jours.

La Macroglobulinémie a persisté pendant plus de deux mois et demi dans le cas d'OEHME N° 11, 7 semaines dans

notre observation. Quant à l'atteinte de l'état général, elle persiste pendant plusieurs mois.

La Sérologie comme dans toute Syphilis congénitale reste plus ou moins longtemps positive. Dans le cas de BUNGSTEDT N° 7 qui survécut, toutes les réactions sérologiques de la Syphilis étaient négatives au 70 ème jour. Chez notre malade, elles étaient encore positives six mois après le début du traitement.

ooOoo

TRAITEMENT

Le traitement revêt un caractère d'urgence en raison de l'état gravissime dans lequel se présentent généralement les enfants au moment de l'hospitalisation. Mais il nécessite un diagnostic précis en raison des indications particulières et des accidents thérapeutiques propres à cette forme particulière de Syphilis congénitale.

Le traitement étiologique ne prête guère à discussion. Tous les auteurs sont d'accord pour utiliser la Pénicilline à doses progressivement croissantes en vue d'éviter une réaction d'Herxheimer. La durée du traitement n'est pas univoque. Dans notre cas nous l'avons poursuivi pendant un mois et nous l'avons relayé ensuite par l'Extencilline.

La Corticothérapie est systématiquement associée au traitement antibiotique en raison de son rôle anti-choc et de son action de stimulation sur les lignées médullaires.

Le traitement symptomatique a pour but de lutter contre l'anémie et les hémorragies souvent incoercibles. Les transfusions de sang en effet sont parfois d'indication vitale, mais il faut connaître la possibilité d'accidents graves secondaires à ces transfusions. Parmi les 9 décès, nous relevons un décès après perfusion de plasma et un après transfusion de sang. En outre le malade de BUNGSTEDT qui survécut et qui dû être transfusé plusieurs fois présenta à chaque

transfusion des clochers thermiques et un collapsus.

La notion de ces accidents possibles doit en conséquence inciter à réduire les prises de sang dans un but diagnostique et à n'utiliser les transfusions que dans les cas indispensables. En outre ce risque thérapeutique doit encore renforcer l'opinion de la nécessité d'un traitement corticothérapique associé au traitement antibiotique.

Quant au traitement de la diathèse hémorragique il n'a pas de caractère spécifique et se fondera sur les résultats du bilan de coagulation.

Etant donné la fréquence de la chute de la prothrombine la vitamine K sera largement utilisée. Suivant les cas on pourra avoir recours au sang frais ou aux différentes fractions plasmatiques isolées par les centres de transfusions.

ooOoo

CONCLUSIONS

Nous rapportons une observation de Syphilis congénitale avec Macroglobulinémie, première observation Française qui vient s'ajouter aux 17 autres observations que nous avons retrouvées dans la littérature.

Cette forme biologique particulière se caractérise par

1 - des troubles protéiques surtout la présence d'une Macroglobuline retrouvée dans les 10 cas où elle a été recherchée et l'existence sur les étalements sanguins et médullaires de précipités protéiques pseudoplaquettaires, constatés dans 13 cas et assez caractéristiques pour permettre d'affirmer l'origine syphilitique de l'affection.

2 - des troubles de l'hémostase, pour lesquels FANCONI avait évoqué un trouble fonctionnel du Fibrinogène, d'où le terme de "Fibrinasthénie" qui ne peut plus être admis actuellement. Les bilans de coagulation pratiqués confirment en effet la complexité de ces troubles touchant soit isolément soit de façon associée le complexe Prothrombinique, le Fibrinogène et les Plaquettes.

3 - Une évolution classiquement souvent fatale. En fait nous ne retrouvons que 9 décès sur 18 cas. Les facteurs de gravité sont représentés par les troubles hémorragiques et les accidents inhérents à l'infection syphilitique : collapsus, réaction d'Herxheimer. Mais l'évolution favorable avec disparition des perturbations biologiques est possible comme dans

notre observation par la correction conjointe des troubles de l'hémostase et de l'état syphilitique avec les précautions habituelles. L'évolution lointaine de l'affection n'est précisée dans aucune observation. Mais tout laisse à penser que le pronostic secondaire est celui excellent d'une syphilis congénitale traitée.

ooOoo

Le Président de la Thèse :
Professeur M. JEUNE

VU et permis d'imprimer
LYON le 12 Janvier 1965

VU, le Doyen :

J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- BUNGSTEDT H. - Gibt es eine "Fibrinasthenie" als Ursache von Blutungsbereitschaft bei schwerer Lues connata. Mschr. Kinderheilk., 98, 314, 1950.
- DE PRA M., CERRUTI P. - Sindrome nefrosica e macroglobulinemia in un caso di lue connatale. Minerva Pediat. 14, 185, 1962.
- DE PRA M. - Connata luetic macroglobulinemie. Description of a case. Minerva Pediat. 15, 647-9, 19 May 1963.
- DI GUGLIELMO R. - I plasmocitimi. Abruzzini ed. Roma, 1955.
- FANCONI G. - "Fibrinasthénie" als Ursache einer schweren haemorrhagischen Diathese bei Lues congenita. Schweitz. Med. Wschr. 71, 255, 1941.
- FANCONI G. - Ueber Störungen des Wasser, Kochsalz und Plasma-eiweissshaushaltes. Schweitz. Med. Wschr., 76, 791, 1946.
- FELKEL O. - Diagnostik und Therapie bei Lues connata mit symptomatischer Macroglobulinämie. Mschr. Kinderheilk., 110 222-25, 1962.
- KOCH Fr., SCHLAGETTER K., SCHULTZE H.E., SCHWICK G. - Symptomatische Macroglobulinämie bei Lues connata. Z. Kinderheilk. 78, 283, 1956.
- KOCH Fr., SCHULTZE H.E., SCHWICK G. - Macroglobulinbestimmungen im Serum gesunder Kinder während des ersten Lebensjahres. Arch. Kinderheilk. 159, 3, 1959.
- OEHME J. - Symptomatische Macroglobulinämie bei Lues connata. Klin. Wschr. 36, 869-72, 1958.
- POLI E. - Emoplasmopatie. Cappeli ed. Bologna, 1947

1. Introduction

The purpose of this study is to investigate the effects of various factors on the growth of plants. The study was conducted in a controlled environment over a period of six weeks. The factors being studied include light intensity, water availability, and soil composition. The results of the study are presented in the following sections.

The first section of the study focuses on the effect of light intensity on plant growth. It was found that plants grown under higher light intensity showed significantly greater growth compared to those grown under lower light intensity. This suggests that light is a crucial factor for plant growth.

The second section of the study focuses on the effect of water availability on plant growth. It was found that plants grown under higher water availability showed significantly greater growth compared to those grown under lower water availability. This suggests that water is a crucial factor for plant growth.

The third section of the study focuses on the effect of soil composition on plant growth. It was found that plants grown in soil with higher nutrient content showed significantly greater growth compared to those grown in soil with lower nutrient content. This suggests that soil composition is a crucial factor for plant growth.

The final section of the study discusses the overall findings and conclusions. It was concluded that light intensity, water availability, and soil composition are all crucial factors for plant growth. The study provides valuable insights into the factors that influence plant growth and can be used to optimize plant growth in various environments.

The study was conducted by the Department of Biology, University of XYZ. The results of the study are presented in the following sections.

SANSONE G., PIGA A. - Sulla cosiddetta fibrinoastenia di Fanconi. *Pedatria* 1957, 65/2, 289-97.

WILLI H., KOLLER F., RAAFLAUB J. - Symptomatische Macroglobulinämie bei Lues congenita. Beitrag zur Frage der "Fibrinasthenie" Fanconi. *Acta Haemat.*, (Basel) II, 316, 1954.

WUHRMANN F., WUNDERLY C. - Le proteine del sangue nell'uomo. Vallardi ed. Milano, 1955.

ooOoo

TABLE DES MATIERES

I -	Introduction	1
II -	Observations	3
III -	Etude Clinique	15
IV -	Les Précipités Protéiques	18
V -	La Macroglobulinémie	20
VI -	La Diathèse Hémorragique	23
VII -	Evolution	25
VIII -	Traitement	27
IX -	Conclusions	29
X -	Bibliographie	31

